

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André Clément DELMAS

Né le 10 Juillet 1918 à Aix en Provence

Présentée et soutenue publiquement le..... **13 DEC 1945** 19.....

LE TRAITEMENT par L'INSULINE
du SYNDROME ENDOCRINO-
HEPATO-MYOCARDIQUE

Président : M. H. BÉNARD, Professeur.

Lucien CARIO, Imprimeur

13, Pass. Trubert-Bellier

PARIS (XIII^e)

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **DELMAS.**

Prénoms : **André-Clément.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

DELMAS (André-Clément).

Le Traitement par l'Insuline du syndrome endocrino-hépatomyocardique. — Paris, Lucien Cario, imp., 1945, in-8° raisin, 40 pages.

DELMAS (André-Clément).

Le Traitement par l'Insuline du syndrome endocrino-hépatomyocardique. — Paris, Lucien Cario, imp., 1945, in-8° raisin, 40 pages.

DELMAS (André-Clément).

Le Traitement par l'Insuline du syndrome endocrino-hépatomyocardique. — Paris, Lucien Cario, imp., 1945, in-8° raisin, 40 pages.

DELMAS (André-Clément).

Le Traitement par l'Insuline du syndrome endocrino-hépatomyocardique. — Paris, Lucien Cario, imp., 1945, in-8° raisin, 40 pages.



THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André Clément DELMAS

Né le 10 Juillet 1918 à Aix en Provence

Présentée et soutenue publiquement le 19.....

LE TRAITEMENT par L'INSULINE
du SYNDROME ENDOCRINO-
HEPATO-MYOCARDIQUE

Président : M. H. BÉNARD, Professeur.

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1945



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY ET TIFFENEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, CUNÉO, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON ET TIFFENEAU

DOYEN BAUDOUIN.

ASSESEUR LÉON BINET.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	{ BROCC.
	{ CADENAT.
	{ MONDOR.
	{ QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale....	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Cliniques médicales	{ ABRAMI.
	{ FIESSINGER.
	{ HARVIER.
	{ P.-VALLÉRY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	{ LANTUÉJOUL.
	{ LÉVY-SOLAL.
	{ PORTES.
	{ VELTER.
Clinique ophtalmologique	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LOEPER.
Clinique thérapeutique médicale	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	N...
Clinique urologique	LIAN.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	CHAMPY.
Histologie	

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin-).
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
 GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*), VERNE (*Histologie*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	{ CORDIER. N...		{ GARCIN. DE GENNES.
Anat. pathologique..	{ DELARUE. M ^{lle} GAUTHIER VILLARS.		{ HAGUENAU. LELONG.
Bactériologie	BONNET.	Médecine générale..	{ LENÈGRE. MARCHAL.
Chimie médicale ..	N...		{ MOLLARET. MOUQUIN.
	{ AMELINE. FÈVRE. FUNCK-BRENTANO.	Médecine légale	{ DESOILLE. DIGONNET.
Chirurgie générale..	{ MÉNÉGAUX. PATEL. SICARD. N... N... N...	Obstétrique	{ LACOMME. SUREAU. N...
Histologie	BULLIARD.	Ophtalmologie	RENARD.
Hydrologie	N...	Oto-rhino-laryngol...	HALPHEN.
Hygiène	N...	Parasitologie	LAVIER.
	{ BARIÉTY. BERNARD (Ét.) BOULIN.	Parasitol. coloniale .	N...
Médecine générale..	{ BROUET. CACHERA. COSTE. DELAY.	Pathologie expérim..	LEMAIRE.
		Pharmacologie	{ M ^{lle} J. LÉVY. N...
		Physiologie	{ RICHTER. N...
		Physiolog. médicale.	DESGREZ (H.).
		Thérapeutique	TURPIN.
		Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS
RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIÉDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Cliniq. chirurgicale.	{ GATELLIER.	Clinique médicale ..	{ ALAJOUANINE.
	{ DE GAUDART		{ CHEVALLIER.
	{ D'ALLAINES.		{ LAROCHE Guy
Cliniq. obstétricale .	{ ECALLE.	Clinique urologique.	{ MOREAU.
			{ FEY.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture	N...	Stomatologie	DECHAUME.
Radiologie	LEDOUX-		
	LEBARD.		

MM.

Secrétaire de la Faculté. J. MOREL.
Secrétaire-adjoint M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef.. A. HAHN.
Bibliothécaires M^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE (*in memoriam*).

A MA MÈRE

En bien faible témoignage de reconnaissance.

A MES PARENTS.

A MES AMIS.

A M. LE PROFESSEUR HENRI BÉNARD.

*Professeur de Pathologie Expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris.*

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

A M. LE DOCTEUR RENÉ BÉNARD.

Médecin de l'hôpital Laënnec.

Dans le service duquel j'ai fait ce travail et qui en cette occasion comme toujours m'a témoigné sa sollicitude.

A M. LE DOCTEUR E. ROYER DE VÉRICOURT.

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a prodigué ses bienveillants conseils.

A M. LE DOCTEUR HURET.

A M. LE PROFESSEUR H. ROUVIÈRE.

A mes maîtres dans les hôpitaux.

M. LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ (*in mémo-
riam*).

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BOULIN.

M. LE PROFESSEUR CH. LENORMAND.

M. LE DOCTEUR MARTIN.

M. LE PROFESSEUR AUBERTIN.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. MENEGAUX.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. SOULIE.

M. LE PROFESSEUR CH. LAUBRY.

M. LE DOCTEUR BOUCHET.

M. LE DOCTEUR BÉNARD.

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT.

M. LE PROFESSEUR CATHALA.

I. — INTRODUCTION

Certains aspects de la cirrhose bronzée ont été isolés et décrits en 1935 par MM. de Gennes-Delarue et R. de Véricourt. Ils ont été étudiés dans la thèse de ce dernier sous la dénomination de « syndrome endocrino-hépatomyocardique » puis repris par M. Donzelot avec le titre de « cirrhose cardiaque bronzée ».

Les difficultés du traitement n'ont pas échappé à nombre d'observateurs, l'insuffisance cardiaque apparaissant comme irréductible à plus ou moins longue échéance, se soustrayant alors à l'action habituelle des toni-cardiaques.

Il nous a paru intéressant à l'occasion d'un cas observé, dont le traitement par l'insuline a été couronné de succès, de reprendre quelques données du problème et de proposer aux cliniciens une thérapeutique dont l'efficacité s'est montrée supérieure en pareil cas à celle des toni-cardiaques.

II. — HISTORIQUE.

La description clinique initiale est le mémoire de Hanot et Chauffard sur la cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré (1882). Nous devons situer parallèlement sur le terrain anatomo-biologique (1875-84) les recherches de Bruch-Virchow-Verls et Quincke sur la formation des pigments ferriques. Recklinghausen crée le terme d' « hémochromatose ». Notons à ce propos que c'est ce trouble du métabolisme du fer qui constitue le lien constant de toutes les études ultérieures se rattachant à cette question.

Ces travaux initiaux sont suivis de la publication de très nombreuses observations (Dutournier, Duvernay, Laurent, Fiessenger, Ollivier, Løper, Even, Villaret, Justin Besançon) parmi lesquelles maintes anomalies cliniques se font jour.

Cirrhoses pigmentaires sans diabète.

— — — mélanodermie.

— — — mélanodermiques pures.

Il devient cependant classique de grouper sous le nom de « cirrhose bronzée » une triade composée

- a) d'une hépatite chronique scléreuse hypertrophique,
- b) de mélanodermie,
- c) de diabète avec ou sans acidose.

Deux catégories de symptômes étaient jusqu'alors restées dans l'ombre, ou tout au moins n'avaient pas fait l'objet d'une étude systématique.

1. *Les déficiences polyglandulaires* sur lesquelles insistèrent Claude et Sourdel en France, Ungeheuer, Siebert, Eppinger à l'étranger apportant à l'appui de leurs thèses des preuves anatomiques.

2. *Les manifestations cardiaques* dont les travaux de MM. Laubry-Donzelot et de Gennes signalèrent la fréquence alors que M. Delarue montrait l'infiltration du myocarde par les pigments ferriques.

M. R. de Véricourt dans son étude de 1936 regroupe toutes ces données. Se basant sur onze observations personnelles dans la totalité desquelles il avait constaté l'existence de troubles endocriniens divers et de défaillance cardiaque, retrouvant l'ébauche de manifestations semblables dans nombre d'observations anciennes, s'appuyant sur de très nombreuses constatations anatomiques, il crée une entité nouvelle « le syndrome endocrino-hépatomyocardique » dont la cirrhose bronzée des classiques peut être considérée comme une manifestation incomplète.

Il reconnaît que les troubles endocriniens et myocardiques peuvent faire défaut, totalement parfois, plus souvent au début de l'affection, cela au même titre d'ailleurs que le diabète.

Si nous nous permettons d'insister sur ces questions de terminologie c'est que de nombreux auteurs ont conservé le nom de « cirrhose bronzée » ou « diabète bronzé » ce qui implique l'idée que les manifestations endocriniennes et cardiaques ne doivent être prises en considération qu'en tant qu'épiphénomènes de la triade classique.

M. Boulín, dans une étude récente (18 février 1945), publie une statistique de soixante-dix cas parmi lesquels onze malades seulement présentent une cardiopathie cliniquement décelable. Il reconnaît cependant que sur

vingt-deux électro-cardiogrammes enregistrés cinq seulement étaient normaux.

Nous ferons remarquer que sur les onze cas cités par M. de Véricourt, cinq seulement présentaient de la glycosurie.

Il ne semble donc pas que l'on puisse donner au diabète le pas sur les manifestations cardiaques. A notre très humble avis le terme de « syndrome endocrino-hépatomyocardique » paraît devoir être logiquement conservé comme étant plus général en insistant toutefois sur le fait que ses éléments se trouvent rarement au complet.

III. — APERÇU CLINIQUE.

Une description clinique n'est pas du cadre de notre étude. Nous nous bornerons à en rappeler les têtes de chapitre afin de pouvoir discuter les éléments habituels du pronostic et les principes du traitement.

Très schématiquement le syndrome au complet voit réunis :

1. *Une coloration spéciale de la peau* : « gris ardoisé » ou « vieux bronze », prédominant aux parties découvertes, intéressant parfois les muqueuses.

2. *Un syndrome digestif* dominé par « l'hépatomégalie » qui s'accompagne de troubles fonctionnels plus ou moins marqués : anorexie, douleurs, diarrhée, une circulation collatérale en général modérée, une ascite qui ne survient qu'à l'occasion d'autres infiltrations œdémateuses.

3. *Une atteinte du système cardio-vasculaire* réalisant un tableau clinique des plus variés dont l'aboutissement habituel est la grande asystolie.

L'Electro : montre un bas voltage avec aplatissement des accidents, surtout de l'onde T. L'espace PR est souvent allongé.

A la Radio : on trouve un cœur augmenté de volume mais non en proportion de la défaillance cardiaque.

4. *Des troubles endocriniens* pouvant intéresser toutes les glandes sans exception (thyroïde - surrénale - hypophyse, etc...). Nous avons déjà insisté sur la part qu'il

fallait réserver au diabète. Notons en passant la fréquence de l'atteinte génitale.

5. *L'état général* enfin subit une altération d'importance variable qui crée souvent un terrain propice aux infections et en particulier à la tuberculose.

Cette affection frappe avec prédilection les jeunes hommes. Son étiologie reste mystérieuse, l'alcoolisme primitivement incriminé ne semblant pas jouer un rôle important ou tout au moins déterminant, non plus que la syphilis ou la tuberculose.

Evolution. — L'installation de tous les troubles énumérés est loin de se faire dans un ordre constant. D'autre part l'évolution s'échelonne parfois sur de longues années. Par exemple au début: simple mélanodermie sur laquelle se greffe une cirrhose, apparaissent ensuite des crises douloureuses, une insuffisance glandulaire quelconque (le plus souvent génitale). Tout cela a pu demander un laps de temps très long (21 ans en moyenne d'après les statistiques de M. Boulin) et être compatible avec une conservation relative de l'état général.

Le tableau s'assombrit, l'évolution s'accélère lorsque apparaissent les deux éléments de gravité du syndrome: le diabète — les accidents cardio-vasculaires.

1° *Le diabète* : nous n'en dirons que peu de choses, l'objet de notre étude se limitant précisément au cas où il fait défaut.

Il est le plus souvent acidosique nécessitant alors l'emploi de l'insuline à dose élevée. C'est un diabète évolutif s'aggravant progressivement.

Il est insulino-résistant, cette insulino-résistance étant variable, parfois totale, généralement évolutive elle aussi.

La mort survient souvent par coma diabétique quelquefois au cours d'un coma hypoglycémique.

2° *Les accidents cardio-vasculaires*: leur évolution peut schématiquement affecter deux formes.

Les formes juvéniles rapidement fatales. D'emblée on voit se constituer une asystolie irréductible.

Les formes à évolution retardée avec leurs symptômes très discrets: simple dyspnée d'effort, hypotension, légers œdèmes.

Elles rejoignent souvent brutalement la forme précédente à l'occasion d'une infection intercurrente.

Pronostic. — Il se fonde sur l'allure de la défaillance myocardique, d'autant plus réservé que la résistance aux toni-cardiaques est grande;

sur l'âge du sujet: la brièveté de l'évolution étant en général d'autant plus grande que le malade est plus jeune;

sur l'aspect de l'électrocardiogramme.

Tels sont les éléments de gravité en l'absence de toute infection intercurrente, éventualité qui malheureusement est loin d'être exceptionnelle puisque d'après M. Boulin la tuberculose pulmonaire est responsable d'au moins un tiers des décès.

IV. — LE TRAITEMENT HABITUEL.

Il varie selon les aspects cliniques.

L'état du foie commandera un régime relativement large étant donné la fatigue et l'amaigrissement des sujets.

On utilise des injections de glucose et d'extraits hépatiques.

La part de l'hépatomégalie due à l'insuffisance cardiaque peut régresser partiellement sous l'effet de la digitale et de l'ouabaine.

Les déficiences glandulaires impliquent un traitement opothérapique énergique. Extrait surrénal, extrait thyroïdien, extrait orchitique, hypophyse, syncortyl, etc.

Pour combattre le diabète acidositique on utilise naturellement l'insuline, mais nous avons déjà signalé le caractère évolutif de ce diabète et sa résistance progressive à ce médicament. Notons par ailleurs la fréquence relative des accidents hypoglycémiques.

La défaillance cardiaque enfin nécessite l'emploi des toni-cardiaques habituels. Parfois longtemps latente, le décès survient souvent par collapsus brutal ainsi que l'a signalé M. de Véricourt ou par l'installation brusque et rapidement fatale d'une asystolie rebelle à toute thérapeutique (ouabaine, digitale, Neptal).

V. — OBSERVATION.

M. L... âgé de 31 ans, chauffeur de taxi, entre le 24 novembre 1944 dans le service de M. le docteur René Bénard à l'hôpital Laënnec.

Il est envoyé par son médecin M. le docteur Huret avec le diagnostic d'asystolie irréductible chez un sujet atteint de diabète bronzé.

M. L..., bien portant jusqu'en 1939, ayant passé en 1934 le conseil de révision et la visite d'incorporation, est pris brusquement un soir en pénétrant dans la chambrée d'une oppression brutale avec sensation de constriction thoracique. Il n'a que le temps de demander que l'on ouvre les fenêtres et tombe aussitôt sans connaissance. Il prétend n'être revenu à lui qu'après un laps de temps assez long; l'angoisse avait disparu.

Durant les jours qui suivent, il ne présente aucun malaise important. On ne note pas d'élévation de la température.

Les souvenirs étant déjà lointains au moment où nous interrogeons le malade, qui par ailleurs a eu le loisir au cours de maints récits de les enrichir et de les schématiser, il nous est impossible en l'absence de tracés électrocardiographiques correspondant à cette période de tirer des conclusions précises du caractère d'intensité et de brutalité de cette première crise douloureuse.

Quoi qu'il en soit dès cet instant, l'attention des médecins militaires est attirée sur notre malade. Ils notent un

certain degré de mélanodermie, une hépatomégalie considérable. Le diagnostic de « cirrhose bronzée » est porté.

Cependant les douleurs thoraciques réapparaissent. D'abord sourdes, elles siègent à la pointe de l'omoplate. Elles deviennent par la suite rétro-sternales, s'intensifient, s'accompagnent d'angoisse et de sensation de striction. Elles irradient vers l'épaule et le bras droit. Elles cèdent au repos. Leur fréquence croît progressivement. Quelques mois plus tard, par contre, elles s'estompent et s'espacent pour disparaître presque complètement. Le malade accuse parfois cependant, à intervalles éloignés, une simple gêne respiratoire avec palpitations.

Parallèlement à ces douleurs thoraciques sont apparues des algies abdominales dont l'intensité est allée croissant. Actuellement depuis une quinzaine de jours elles se localisent dans la fosse iliaque droite, s'exagérant lors des inspirations profondes et à la palpation.

Depuis une quinzaine de jours également le malade a constaté une augmentation de volume de la région abdominale sous-ombilicale.

Il a maigri de cinq kilos en un mois.

Ont suivi de même une évolution parallèle depuis le début de la maladie: des poussées d'urticaire très importantes avec œdème de la face considérable type Quincke.

Enfin est apparue une impuissance génitale; relative au début, elle est actuellement complète. Les caractères sexuels secondaires se sont estompés.

Le malade est réformé au début de 1940.

C'est à l'occasion d'une crise d'urticaire géant généralisé avec œdème laryngé que le docteur Huret est appelé d'urgence une nuit auprès de M. L... Cette crise

cède rapidement mais se renouvelle bientôt et à plusieurs reprises. Le docteur Huret tente d'abord un traitement désensibilisant banal par de l'hyposulfite intra-veineux. Il essaye ensuite l'histamine à doses progressives. Il n'obtient aucun succès et ne peut empêcher la réapparition des crises. Il entreprend alors une thérapeutique polyglandulaire (Steraudryl à haute dose et syncortyl prudent). L'impuissance génitale n'est en rien améliorée mais l'effet est remarquable sur les poussées d'urticaire qui s'estompent rapidement pour disparaître presque complètement.

Cependant au cours d'une série de syncortyl se déclanche brutalement une crise cardiaque avec tachycardie à 130, galop, dyspnée. Le foie augmente rapidement de volume.

Le repos au lit, une cure d'ouabaine intra-veineux amènent une sédation passagère mais bientôt l'insuffisance cardiaque réapparaît et devant la résistance à la thérapeutique habituelle le docteur Huret envoie son malade dans le service du docteur Bénard.

Examen. — Le sujet est pâle, gris ardoisé, par contre on note de la mélanodermie au niveau du dos des mains, des avant-bras, des organes génitaux.

On constate une altération profonde du système pileux. Les poils des aisselles et de la région pubienne ont presque totalement disparu. La moustache et la barbe ne poussent presque plus. Il ne se rase que tous les quinze jours.

Signalons à ce propos depuis 1941 une pelade rebelle à toute thérapeutique. D'apparition relativement récente est l'infiltration œdémateuse du visage, de la région maléolaire et de la face interne des cuisses.

Ce qui frappe surtout c'est l'aspect épuisé de ce malade dyspnéique depuis plusieurs jours, fatigué non pas tant par l'intensité même de cette gêne respiratoire (il est à demi allongé et le rythme est autour de 24) que par sa continuité.

Thorax: la percussion montre une matité qui remonte jusqu'à la partie moyenne de l'omoplate à gauche et à droite.

Abolition des vibrations vocales à ce niveau. Diminution du murmure vésiculaire. Souffle pleurétique à droite.

La pointe du cœur bat dans le cinquième espace intercostal. L'auscultation révèle un bruit de galop proto-diastolique.

On entend parfois quelques extra-systoles avec repos compensateur.

Le pouls est à 90. La tension artérielle à 10-8.

Appareil digestif: Le malade accuse des nausées, quelques vomissements, une légère diarrhée. L'hypocondre droit et la fosse iliaque droite sont douloureux, l'abdomen est légèrement distendu, il n'y a pas de circulation collatérale.

La percussion montre une légère matité concave vers le haut, à la partie inférieure de l'abdomen. Elle suit les mouvements imprimés au malade. Il n'y a pas de signe du flot.

Le foie est très augmenté de volume. Il mesure 22 centimètres sur la ligne mamelonnaire. On en suit le bord inférieur sur un tracé passant nettement au-dessous de l'ombilic. Il est dur, un peu douloureux, sa face antérieure est régulière.

La rate n'est pas palpable. Sa percussion ne semble pas indiquer une notable augmentation de volume.

Les réflexes sont normaux. Il n'y a pas de signe d'Argyll Robertson.

Troubles endocriniens essentiellement génitaux. Nous avons écrit la disparition des caractères sexuels secondaires. Les testicules sont atrophiés et mous. L'impuissance génitale est complète.

Examens complémentaires. — Glycémie = 0,84 Urée sanguine = 0,20 0/00.

Urines: Sucre = 0 Albumine = 0 Corps cétoniques = 0.

Diurèse = 900 cc/24 heures.

<i>Epreuve de la galactosurie</i>	A néant	0,240 l.
	B 2,50 g.	0,093 l.
	C néant	0,090 l.
	D —	0,750 l.
	E —	1,250 l.

BW — Hecht-Kahn = négatifs.

Numération globulaire = formule absolument normale, pas d'anémie.

Liquide de ponction pleurale: Résultat négatif. Formule épanchement mécanique.

Electrocardiogramme: Il montre avant toutes choses une diminution considérable de l'amplitude des complexes dans les trois dérivations. L'onde T n'est qu'à peine visible. On note en outre un allongement de l'espace P.R. de l'ordre de 28 centièmes.

En résumé. — Il s'agit d'un malade jeune atteint de cirrhose bronzée s'étant révélée il y a cinq ans; mais remontant certainement à bien plus longtemps puisque dès le premier examen (en 1939) on constate une hépatomégalie et une mélanodermie notables. En 1939 apparaît un syndrome douloureux thoracique et abdominal (M. Boulin

en a souligné l'habituelle fréquence dans le travail récent déjà cité). Parallèlement des troubles urticariens se développent. Une déficience génitale s'installe progressivement.

Au cours d'un traitement par le syncortyl apparaît une défaillance myocardique d'allure grave d'emblée avec œdèmes, épanchement mécanique des plèvres, ascite, tachycardie, galop, troubles électrocardiographiques importants.

Le syndrome endocrino-hépto-myocardique se trouverait réalisé au complet si les troubles de la série diabétique ne manquaient totalement.

Nous nous trouvons actuellement au stade de défaillance myocardique grave, réagissant mal au traitement habituel. Elle entre dans le groupe des formes juvéniles décrites par M. de Véricourt et laisse prévoir une issue rapidement fatale.

Evolution et thérapeutique. — Entré le 2 novembre le malade est mis à un traitement mixte.

Digitaline X gouttes pendant cinq jours.

+ Ouabaine un demi-milligramme pendant neuf jours.

Une injection intra-musculaire de Neptal fait monter la diurèse pendant un jour à trois litres. Le lendemain elle retombe et reste autour de 800 à 900 cm³.

La théobromine est sans efficacité. Les signes fonctionnels ne s'amendent nullement. Les ponctions pleurales multiples retirent toujours une aussi grande quantité de liquide. Le poids augmente. De 72 kg. à l'entrée il passe à 75 kg. 600 vingt-cinq jours après pour se maintenir autour de ce chiffre.

On tente une nouvelle cure de digitaline puis d'oua-

baine. On n'obtient aucun résultat. Une injection de Neptal ne porte plus la diurèse qu'à deux litres.

C'est alors qu'abandonnant les toni-cardiaques habituels on fait un essai de traitement par l'insuline à laquelle on adjoint du sucre par voie buccale (le malade est à ce moment depuis un mois et demi dans le service).

Pendant cinq jours on n'observe aucune modification notable : les œdèmes persistent, une ponction pleurale retire encore plus de liquide, le poids s'élève à 75 kg. 700. A partir de ce moment une amélioration sensible se fait jour qui ne va cesser de s'accroître : les œdèmes fondent, les ponctions pleurales sont blanches, la diurèse s'établit autour de 1.800 cm³, le poids diminue de 6 kg. en une semaine. La dyspnée s'atténue puis disparaît totalement. Les douleurs tant thoraciques qu'abdominales s'amendent sans cependant cesser complètement. Le foie diminue de volume. Les bruits du cœur sont mieux frappés. On ne perçoit plus de rythme à trois temps. Le pouls devient moins rapide 70 à 80.

En dix jours l'aspect du malade s'est complètement transformé. Le traitement est poursuivi pendant un mois à la dose de cinq unités d'insuline par jour plus dix grammes de sucre et l'on voit avec une amélioration constante de l'état général s'amorcer même une atténuation de la mélanodermie.

Le 20 février le malade rentre chez lui. Au bout de deux mois il peut reprendre normalement son travail de chauffeur. Il se fait régulièrement son injection d'insuline à la même dose et prend un morceau de sucre.

Nous le revoyons trois mois plus tard. Il ne présente aucun œdème, ni aux membres inférieurs, ni à la face. Pas d'essoufflement. Son teint est un peu plus clair. Le

foie déborde de trois travers de doigts le rebord costal. Pas d'ascite. Les signes génitaux par contre n'ont subi aucune amélioration.

A l'auscultation les poumons sont absolument normaux. Le cœur est encore un peu sourd mais on ne perçoit pas de bruit de galop. Le pouls est à 77. La tension artérielle à 11,5/8.

L'électrocardiogramme: Si l'allongement de P.R. persiste intégralement, l'amplitude des complexes bien qu'encore diminuée s'est relevée de façon considérable.

En résumé. — Après un premier essai de traitement par les toni-cardiaques habituels notre malade a été soigné pendant un mois et demi dans le service du docteur R. Bénard par la digitale et l'ouabaine auxquelles on a adjoint Neptal et théobromine. Non seulement aucune amélioration n'a été observée mais encore son état s'est aggravé.

On utilise alors un traitement uniquement composé de cinq unités d'insuline par jour plus cinq grammes de sucre auxquels on adjoint un gramme de théobromine. En moins de dix jours l'épanchement pleural, l'ascite, les œdèmes ont disparu. Le foie a diminué de volume. Les signes cardiaques sont nettement améliorés. Les troubles fonctionnels se sont amendés.

Au bout de un mois M. L... sort de l'hôpital. Deux mois après il reprend ses occupations.

Nous écarterons immédiatement la possibilité d'une action déterminante de la théobromine puisque utilisée précédemment en l'absence d'insuline elle n'avait en rien augmenté la diurèse.

Il nous reste à discuter le rôle de l'insuline.

Pouvons-nous attribuer au repos prolongé, à une action

retardée des toni-cardiaques habituels l'amélioration de notre malade? Le fait que le premier traitement ait été poursuivi si longtemps à doses notables sans résultats ne nous incite pas à le croire. Bien des raisons par contre que nous allons exposer à présent militent en faveur de l'efficacité de l'association insuline-sucre.

VI. ESSAI PATHOGÉNIQUE ET DISCUSSION DU TRAITEMENT.

Avant d'exposer ces raisons, il nous faut faire une courte incursion sur le terrain particulièrement touffu de la pathogénie du syndrome endocrino-hépto-myocardique.

M. de Véricourt dans son étude de 1935 avait dégagé un certain nombre de faits :

Tout d'abord une constatation d'importance capitale est à retenir: chez ces malades en état de défaillance myocardique aiguë et pratiquement irréductible, s'accompagnant de troubles électro-cardiographiques considérables, l'examen radiologique d'une part ne montre qu'une augmentation modérée de l'aire cardiaque, d'autre part, les examens histologiques s'ils mettent en évidence un gros œdème interfasciculaire avec présence plus ou moins considérable d'hémossidérine, constatent une conservation paradoxale de la structure des fibres myocardiques. L'hypothèse d'une myocardite vraie peut donc déjà être écartée et l'on entre dans le domaine des myocardies (selon le terme créé par M. le Pr. Laubry et M. Walser) c'est-à-dire des défaillances cardiaques ayant leur origine hors de la fibre musculaire elle-même. Cela vaut tout au moins pour la grande majorité des cas bien que MM. de Gennes et Germain aient signalé la possibilité d'atteinte myocardique vraie.

S'agit-il d'influences toxiques et infectieuses dont l'hémossidérose généralisée et la défaillance cardiaque sont des manifestations simultanées? Nous avons constaté d'une part l'absence habituelle de fièvre, d'autre part nous avons vu en ébauchant l'étiologie du syndrome que ni l'alcoolisme ni la tuberculose ni la syphilis ne semblent jouer un rôle déterminant. L'hypothèse d'une cause toxico-infectieuse paraît en conséquence pouvoir être écartée. La pathogénie du syndrome semble donc se limiter au domaine des échanges métaboliques.

S'agit-il dès lors d'un trouble local imputable à la présence d'hémossidéline? Ce pigment empêcherait les échanges et l'utilisation du glucose du calcium ou du potassium nécessaires à la contraction cardiaque. Cette hypothèse était assez séduisante mais une observation de MM. de Gennes et Germain publiée en 1940 vient la ruiner en montrant l'absence totale de pigment ferrique dans le cœur chez un malade atteint du « syndrome endocrino-hépatomyocardique » mort en état de défaillance cardiaque.

Notre champ d'investigations se resserre donc.

1° Il ne s'agit pas d'une origine toxico-infectieuse.

2° Il s'agit au contraire vraisemblablement d'un trouble métabolique.

3° L'hémossidéline n'est pas localement responsable de ce trouble.

Dans ces conditions l'existence constante de troubles endocriniens est mise en valeur si l'on considère l'influence capitale de ces glandes soit directement soit par l'intermédiaire du système neuro-végétatif sur les divers métabolismes.

La surrénale ne jouerait-elle pas un rôle dans l'asthé-

nie, la mélanodermie peut-être même dans les troubles des fonctions génitales?

Les caractères des téguments et des phanères au cours de ce syndrome ne peuvent-ils être rapprochés des troubles de l'hypothyroïdie?

Les glandes génitales si souvent atteintes ne pourraient-elle intervenir quand on sait le rôle capital des époques génitales dans la vie des cardiaques et notamment au cours du rétrécissement mitral?

L'hypophyse n'agit-elle pas directement sur le fonctionnement de toutes les glandes endocrines? Bien plus n'intervient-elle pas directement dans le métabolisme des glandes?

Une place de choix doit cependant être réservée au *pancréas*. Sans oublier que nous envisageons ici un cas sans diabète, notons tout d'abord, ainsi que l'a démontré M. Clerc, qu'au cours du coma diabétique on peut observer une défaillance circulatoire brutale présentant non seulement une grande ressemblance clinique avec les accidents terminaux des cirrhoses pigmentaires mais encore une similitude électrocardiographique.

Enfin la carence pancréatique a été invoquée à l'origine de l'hémosidérose elle-même: Taylor, Steven et Reid ayant pratiqué l'extirpation du pancréas d'un chat ont pu exceptionnellement conserver cet animal en vie pendant deux cent vingt-quatre jours sans avoir recours au traitement insulinique. L'autopsie vérifia l'absence de tout tissu pancréatique résiduel ou accessoire et montra: l'infiltration massive du foie par l'hémosidérine, un début de cirrhose, l'infiltration de la rate, des lymphatiques, des reins et l'absence de cellules de la lignée séminale dans les testicules.

Ce tableau ne présente-t-il pas une analogie frappante avec celui réalisé dans le syndrome endocrino-hépatomyocardique?

Nous sommes donc conduits à envisager la cirrhose bronzée comme étant vraisemblablement déterminée par une insuffisance endocrinienne en général et plus particulièrement par une carence des sécrétions pancréatiques.

L'on peut penser que le manque en insuline parfois insuffisant pour déclancher un diabète vrai dont la manifestation est empêchée par la suppléance d'autres glandes jouant un rôle dans la glyco-régulation est capable d'intervenir au moins partiellement dans l'apparition des autres éléments du syndrome endocrino-hépatomyocardique.

La plupart des observations recueillies par M. Boulin viennent à l'appui de notre thèse en montrant que les manifestations de la série diabétique ne se produisent le plus souvent qu'à la période terminale alors que se complète la carence en insuline.

Dans ces conditions l'essai d'un traitement insulinique trouve déjà une ample justification. Mais même si l'on juge cette carence insuffisamment prouvée l'action cardiotrophique de l'insuline n'a-t-elle pas été mise en valeur depuis de longues années?

Rappelons à ce propos sur le plan expérimental la publication de Muller en 1903 :

Il perfuse un cœur avec du liquide de Ringer Locke et constate que la perte en glucose de ce liquide est proportionnelle au travail réalisé par le cœur.

Par la suite Starling perfusant un cœur avec du sang rendu incoagulable par l'hirudine constate une diminution du glucose de quatre milligrammes par heure et par gramme de cœur. Par contre il ne note aucune diminution

du glucose en opérant sur un chien dépancréaté depuis quelques jours mais en ajoutant de l'extrait pancréatique au liquide de perfusion la réapparition des phénomènes se produit.

Par ailleurs Cruikshank et Shritoslava ont pu établir que l'insuline augmentait le taux du glycogène fixé par le cœur isolé. Ajoutant du glucose en même temps que de l'insuline la synthèse du glycogène par le myocarde s'effectuait dans des proportions plus considérables encore.

Les travaux de Hepburn confirmèrent pleinement ces données.

Parallèlement sur le plan clinique.

Dès 1924, Pick envisage la possibilité d'une action favorable du traitement sucre-insuline dans les cas d'asthénie cardiaque.

En 1926, Osato, le premier, publie six observations d'asystoliques améliorés par ce même traitement. D'autres auteurs, notamment Allard et Bickel, envisagent de combiner cette thérapeutique avec les cures habituelles de digitaline et d'ouabaine.

En 1930, MM. Lœper, Lemaire et Degos étudient la nutrition du cœur et publient quelques résultats encourageants.

En 1931, MM. Rimbaud, Balmes et Anselme Martin publient une importante étude dont Anselme Martin, dans sa thèse sur « l'association sucre-insuline » en thérapeutique cardiaque, codifie les résultats en concluant que :

Sont particulièrement justiciables de ce traitement :

a) Les asystolies irréductibles par inefficacité progressive des toni-cardiaques habituels;

b) Les insuffisances ventriculaires droites et gauches;

c) Sont faiblement influencées: les insuffisances cardiaques des Basedowiens, les troubles du rythme, l'hypertension artérielle;

d) N'ont en réalité résisté au traitement que les cardiopathies infectieuses aiguës.

D'importants travaux furent effectués par la suite. Signalons simplement l'étude publiée en 1932 par MM. Carrière, Huriez, Demarez, Leperre et Christians dans laquelle nous avons trouvé le rappel des expériences physiologiques citées plus haut, une documentation clinique importante et une bibliographie complète.

Après une période de vogue cette thérapeutique tombe un peu dans l'oubli, notamment à l'occasion de la raréfaction de l'insuline au cours de ces dernières années qui justifia la limitation de son emploi aux cas pour lesquels son action était nettement spécifique.

VII. — CONCLUSIONS.

Que pouvons-nous conclure de cette étude?

1. Que le syndrome endocrino-hépatomyocardique constitue à notre avis une entité clinique et anatomo-pathologique pleinement justifiée,

2. Sur le plan pathogénique :

Nous concluons à la quasi certitude d'une action hormonale déterminante et soulevons l'hypothèse d'une carence insulinique spécifique.

3. Sur le plan thérapeutique :

L'emploi du traitement sucre-insuline nous paraît justifié

a) En raison de son action cardio-tonique incontestable dans nombre de cas d'insuffisance cardiaque en général sans préjuger de leur étiologie,

b) En raison également de l'hypothèse envisagée de la carence insulinique spécifique.

L'observation malheureusement isolée que nous publions, d'un malade se trouvant dans des conditions d'insuffisance cardiaque que la clinique et l'électrocardiographie nous faisaient considérer comme très proches de leur terme, littéralement transformé en quelques jours par l'insuline et rendu en quelques semaines à un mode de vie et à une activité professionnelle non seulement normales mais particulièrement fatigantes, semble apporter une confirmation non négligeable à notre thèse.

Il va de soi qu'une observation comme celle que nous

apportons n'a pas la prétention de trancher un débat qui reste ouvert et qui nécessite l'apport de nouvelles recherches.

La part réciproque des glandes endocrines, du foie, du cœur et leurs réactions respectives au traitement insulinique posent des problèmes auxquels se sont attelés physiologistes et cliniciens et dont les solutions n'apparaissent pas définitives.

Nous plaçant plus modestement sur le terrain pratique nous estimons que l'expérience de l'insuline dans le syndrome endocino-hépatomyocardique mérite d'être poursuivie et qu'il y a lieu, sur le plan administratif, de faire entrer ce syndrome dans le cadre des maladies justiciables des distributions d'insuline.

Vu: *Le Doyen,*

BAUDOUIN.

Vu: *Le Président de Thèse,*

H. BÉNARD

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'avons pas la prétention de donner ici la bibliographie complète du « syndrome endocrino-hépatomyocardique » ou « cirrhose bronzée » depuis ses origines.

Pour la période antérieure à 1935 nous renvoyons le lecteur à la bibliographie établie par M. Royer de Véricourt « Le syndrome endocrino-hépatomyocardique », chez Masson 1935, nous bornant à citer les ouvrages ayant trait directement à notre étude et ceux parus postérieurement à cette date.

ANSELME MARTIN : *Association sucre-insuline en thérapeutique cardiaque.* — Thèse Montpellier 1931.

ANSPACH : *Pulmonary hemosiderosis.* — Ann. J. Roentgenol
BESANÇON, DE GENNES, DELARUE, OUMANSKY : *Cirrhose pigmentaire avec infantilisme, défaillance cardiaque et aplaxies endocriniennes multiples.* — Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. de Paris 2, 10 juin 1932.

BLOOM (N.) : *Three cases of hemochromatosis.* — Virginia, M. Monthly 66, février 1939.

BOULIN (R.) et UHRY : *Association de diabète bronzé et d'insuffisance surrénale.* — Meol 18-526-530, July 1937.

BOULIN (R.) : *Etude sur le diabète bronzé.* — Sem. des Hôp. de Paris, 8 février 1945.

BUTT (H.-R.) et WILDER : *Report of 30 cases of hemochromatosis.* — Proc Staff Meet Mayo Clin. 12 625, Oct. 6 1937; Arch. Path. 26 262-73, July 1938.

CAMPBELL (M.) et ADLER (S.S.) : *Biliary cirrhosis with diabetes mellitus simulating hemochromatosis.* — New-York State J.M. 38, Oct. 15 1938.

CANTONI IO.^{re} : *Le cirrosi pigmentaire.* — Cli. Méd. Ital. 66, novembre 1935.

CARNOT (P.) : *Cirrhose pigmentaire et syndrome hypophyso-génito-surrénal.* — Revue gén. clin. et thé. 51, juin 1937.

CARNOT (P.) et CAROLI : *Hyperfritine varisme, Acromégalie et Diabète bronzé.* — Bull. et Mem. Soc. méd. Hôp. de Paris 53, juin 1937.

CAROLI, MARTIN, GARABEDIAN : *Accidents vasculaires Cirrhose bronzée.* — Bull. Méd. Paris 53, 27 mai 1939.

- CARRIE (P.-A.) et PERRAULT (M.) : *Cirrhose pigmentaire avec diabète.* — J. Prat 20, décembre 1944.
- CARRIÈRE, HURIEZ, DEMAREZ, LEPPERRE, CHRISTIANS : *Association sucre-insuline dans les insuffisances cardiaques.* — Paris, Gazette des Hôpitaux 1932.
- CHAMPEAU (M.-F.) : *Sur un cas de cirrhose pigmentaire.* — Soc. Anat., 6 mai 1943; Presse Médicale, p. 391, 17 juillet 1943.
- CICARDO (V.H.) : *Hemochromatosis. En un caso con cirroses diabetes asistolia y astenia.* — Preusce M. Argentina 23, 13 Mayo 1936.
- CLAUDE ET SOURDEL : *Hemosiderose viscerale et insuffisance polyglandulaire.* — Soc. Méd. Hôp. de Paris, 3 juil. 1912.
- CLERC^e : *Troubles cardiaques au cours du diabète sucré.* — Problèmes actuels de Pathologie médicale, 3^e Série, Manon 1934.
- COATES (F.) : et FISCHER : *Case of hemochromatosis.* — Ulster M. J., July 1936.
- DENECHAU et TAN : *Cirrhose hypertrophique pigmentaire et Diabète bronzé.* — Arc. M. Angers 41, mai 1937.
- DONZELOT (E.) : *Insuffisance cardiaque bronzée avec cirrhose hépatique.* — Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris 21, juin 1935; Arch. Mal Cœur 21-1-14, juin 1936.
- DONZELOT et R. de VÉRICOURT : *Insuffisance cardiaque bronzée (Synd. Endo-Hepa-Myorcar.).* — Arch. Mal du Cœur 31 226-229, février 1938.
- DONZELOT et R. de VÉRICOURT : *Un cas d'insuffisance cardiaque bronzée.* — Bull. Méd. 2, avril 1938.
- DRIGALSKI (W. von) : *Hämochromatose mit rückbildung der Gelbleichtmerkmale.* — Zentr. J. inn-Med 57 Aug 22-36.
- DUBUIS (P.) : *Péricardite hémopigmentaire.* — Annales d'Ana. Path. 14 37-49, janvier 1937.
- FIESSENGER (N.) et MERKLEN : *Cirrhose ictéro-pigmentaire xanthomateuse.* — Bull. et Mém. Soc. M. Hôp. Paris 55 508-512, 3 avril 1939.
— *Cirrhose ictéro-pigmentaire xanthomateuse et hypercholestérolémie.* — Paris Méd., 20 mai 1939.
- FLAUM (G.) et STUECK : *Report of case with necropsy of hemochromatosis.* — Arch. Int. Méd. 63, 6 mars 1939.
- FROMENT, LEVRAT, VACHON, PLANCHU : *Nouvelle observation de cirrhose et de myocardite pigmentaire.* — Bull. Soc. Fr. Cardiologie, 15 mars 1942.

- FROMENT et LORAS : *Insuffisance et hypertrophie cardiaque dans les cirrhoses pigmentaires.* — Etiologie et pathogénie (Gaz. Méd. France 44, 15 février 1937.
- FROMENT, VACHON, PLANCHU : *Un cas de cirrhose pigmentaire avec atrophie endocrinienne et syndrome miocardique terminal.* — Bull. soc. M. Hôp. Lyon, 11 février 1941.
- DE GENNES : *Cirrhose pigmentaire. Début par impuissance près d'un an avant la pigmentation et l'hépatomégalie.* — Soc. Méd. Hôp. Paris, 29 septembre 1944; Journal Praticiens, 20 décembre 1944.
- DE GENNES, DELARUE, DE VÉRICOURT : *Syndrome endocrino-hépto-myocardique. Cirrhose pigmentaire avec infantilisme et insuffisance myocardique.* — Presse Méd. 44, 7 mars 1936; Bull. et Soc. M. Hôp. Paris 22, 21 juin 1935.
- DE GENNES et A. GERMAIN : *Deux nouveaux cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et défaillance cardiaque.* — Presse Méd. 848, 26 octobre 1940; Soc. Méd. Hôp. Paris 180 et 40.
- GERMAIN (A.) : *Origine endocrinienne de certaines cirrhoses.* — Presse Méd. n° 11, 11 février 1938.
- GERMAIN et GAUTRON : *Cirrhose bronzée d'origine endocrinienne.* — Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris 55, 27 mars 1939.
- GERMAIN et MORVAN : *Cirrhose bronzée avec insuffisance cardiaque et infantilisme.* — Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris 53, 15 février 1937.
- GIRARD et CASTELAIN : *Myocardite et Cirrhose pigmentaire.* — Soc. Méd. Nancy, 14 avril 1943; Presse Méd. 410, 24 juillet 1943.
- GORI (W.-A.) : *Pellagra with associated hemochromations.* — M. Bull. Vét. Adm., 15 janvier 1937.
- GURASYAN : *Hemosiderosis of spleen-follourny blood transfusion.* — Klin Med. 16 79-81, 1938.
- GUYE (P.) : *La cirrhose pigmentaire. A propos de cas examinés à l'Institut pathologique de Genève de 1905 à 1935.* — Hel. Méd. Act., 4 avril 1937.
- HANOT et CHAUFFARD : *Diabète bronzé.* — Rev. Médecine, 1882.
- HARVIER (P.) et MALLARME (J.) : *Un cas de forme hépatomégalye de maladie de Biermer avec pigmentation simulant la cirrhose pigmentaire.* — Sang 12, 1938.
- HAUSSMANN (M.) : *Über Melanurie bei Pigmentzirkrose.* — Hel. Méd. Actu, 3 octobre 1936.

- HEIM DE BALSAC et VAUDOUR (P.) : *Insuffisance cardiaque irréductible au cours d'une cirrhose pigmentaire.* — Bull. Soc. Fr. Cardiologie Arch. Mal Cœur, 27 avril 1944.
- HOLMES (M.-E.) : *Case of hemochromatosis with alwort complete absence of skin pigment.* — Ann. Int. Méd., 13 décembre 1939.
- HOSHI (Y.) : *Production of hemonderosis of liver in rabbit by intraabdominal reinfections of blood.* — Tr. Soc. Path. Jap. 27 140-142, 1937.
- HURRINGTON : *Two cases of hemochromatosis.* — Glasgow M.J. 132, août 1939.
- HURXTHALL (L.-M.) : *Hemochromatosis.* — Lahey Cli Bull., octobre 1938.
- JOHN (H.-J.) : *Hemochromatosis without pigmentation of skin.* — JAMA 112, June 1939.
- KARK : *Case of aplasting anemia with secondary hemochromatosis.* — Griy's Hop. rep 87, July 1937.
- LABBÉ (M.), BOULIN (R.), NEPVEUX (F.), UHRY (P.) : *Diabète bronzé avec infantilisme.* — Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 51, 23 décembre 1935.
- LABBÉ (M.), BOULIN (R.), UHRY : *Diabète bronzé avec infantilisme tardif.* — Presse Méd. 44 537-39, 1^{er} avrie 1936.
- LABBÉ (M.), BOULIN (R.), UHRY-BOUR : *Diabète bronzé avec infantilisme et insuffisance cardiaque.* — Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 19 mars 1925.
- LABBÉ (M.), BOULIN (R.), ULHMANN : *Coexistence diabète bronzé et insuffisance surrénale.* — Presse Méd. 44, 11 novembre 1936.
- LAUBRY (Ch.) et WALSER (J.) : *Les Myocardies.* — Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 19 mars 1925.
- LAYANI, RAVINA, DOMART, OREISTEIN : *Cirrhose pigmentaire. Rétrogression importante de la mélanodermie pendant quatre mois de traitement par doses importantes d'acide ascorbique.* — Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 51, 30 décembre 1935.
- LEDoux et BAUFLE : *Présence d'hormone hypophysaire dans l'urine de malades atteints de cirrhose pigmentaire.* — Bull. Acad. Méd. de Paris 118, 23 novembre 1937.
- *Cirrhoses bronzées et leurs relations avec les glandes endocrines.* — Paris Méd. 1, 21 mai 1938.
- LEDoux : *Elimination des hormones hypophysaires dans l'urine dans les cirrhoses bronzées.* — Rev. Gén. Cl. et Th. 51, 11 décembre 1937.

- *Association de Néphrite, Cirrhose pigmentaire et diabète chez un ancien paludéen.* — Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris 53, 7 juin 1937.
- LISA (J.-R.), HART (J.-F.) : *Pigment cirrhosis rate of occurrence.* — New York state J. M. 39, 15 mars 1939.
- LOEPER, LEMAIRE, DEGOS : *Insuline dans la nutrition du cœur des cardiaques.* — Presse Méd., 8 octobre 1930.
- LUNA FERNANDEZ : *Cirrosis pigmentarius.* — Pressa Med. Argentina 27, 31 janvier 1940.
- MALNIG et RILEY : *Hemochromatosis Case.* — New Zealand M. J. 36, octobre 1937.
- MARBLE (A.) et SMITH (R.-M.) : *Iron Metabolism in case of hemochromatosis.* — Ann. Méd. int. 12, avril 1939.
- MARKOFF (N.) : *Erythropoetische knochen marlas funktion bei Celerciviliose und prophylaxe.* — Deutch Anf Klin Med. 183, 1938.
- MILBRANT (W.) : *Leucopathia reticularis mit atypischer angiomatosis livedo reticularis perstam und bronzes diabetes.* — Dermat Wemsher 102, 1^{er} février 1936).
- MISKALL (E.-W.) : *Case of hemochromatosis.* — Ohio State Med. J. 32, Aug 1936.
- MORIOKA (T.) : *Hemomderosis of spleen following blood transfusion. Experimental studies.* — Arch. of Jap Chir. 16, Jan, 1-39.
- MORITO (K.) : *Severe Renal hemosiderosis produced by reinfections of heterologous blood into abdominal cavity of rabbit.* — Tr. Soc. path. Jap. 29, 1939.
- MURRAY LYON (R.-M.) : *Three cases of hemochromatosis.* — But. M. J. 1, June 27-1936.
- ORGEL (M.-N.) et BARR (D.) : *Thyroid dysfunction in hemochromatosis.* — Endocrinology 20, novembre 1936.
- OUMANSKY et LONGUET (A.) : *Syndrome endocrino-cardiaque.* — Prese Méd. 46, 12 mars 1938.
- PEARSON : *Case of hemochromatosis.* — Middlesex hor J., Janv. 1939.
- PLANCHU, ROMAGNY, BLANCHARD : *Une nouvelle observation anatomo-clinique de cirrhose pigmentaire.* — Soc. Méd. Hôp. Lyon, 4 novembre 1941.
- RAMOND (L.) : *Troubles digestifs, asthénie et melanodermie. Dignostice différentiel de cirrhose pigmentaire du foie et maladie d'Addison.* — Presse Méd. 47, 5 août 1939.

- RECKLINGHAUSEN : *Hämochromatose*. — Versamoul dent Naturfarsher und Aertzte 1889.
- RIMBAUD, SERRE, SOUCHON, CAZAL : *A propos du diagnostic des cirrhoses bronzées, cirrhose mélanodermique sans siderose*. — Soc. des Sciences Méd. et Biol. Montpellier, mars 1944.
- RUSKION (J.-G.) : *Case of hemochromatosis*. — Proc staff Meet Mayo Clin 13, 16 février 1938.
- SACHS (A.) : *Blood Iron and Copper*. — Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 35, Nov. 1936.
- SAPIRO (B.-A.) : *Pigmented cirrhoses of liver associated with eunuchoidisme*. — Vrach Delo [20] 73-74, 1937.
- TAYLOR, STEVEN, REID : *Hemochromatosis in a depancreated cat*. — J. of Patho XXXIV 793, 1931.
- THOMPSON (K.) : *Case of hemochromatosis*. — Birmingham Med. Review II, juin 1936.
- UNGEHEUER : *Fall von Bronze diabete mit besonderer berruch-sichtigung der pigmentierungen*. — Virchow's Arch. T. CCXVI p. 86, 1914.
- VANNOTTI (A.) : *Ueber die pathogènèse der hämachromatose*. — Helvet med. acta 4 755-757, décembre 1937.
- DE VÉRICOURT (E.-R.) : *Thèse de Paris 1935*, Manon.
- VOORHOEVE (H.-C.) : *Bronze diabetes case*. — Geneesk tydscher v. Nedel Indie 78 2000-2007, Aug. 16-1938.
- WALDORP, GENIPOVICH, FERNANDEZ : *Endo-Hepato-Cardiac Synd.* — Rev. Asoc. med. Argent., Oct. 1938.
- WALTkARD : *Ueber die bedeutung des Verkommens und Fehlins der Hämosiderosis bei Anämen in Säuglings und Kindesalter*. — Jahrb f. Kinderh 146-7-38 1935.
- WILLDER (R.-M.) et WILBUR (D.-L.) : *Diseases of Metabolisma and nutrition, review of certain recent contributions*. — Arch. Int. Med. 59 329-364, Février 1937.
- YOSHIDA (Y.) KUMAMOTO (J.) : *Chimical studies ou hemonderosis*. — Med. Soc. 12, Mach 20-1936.
- *Cheminal studies ou hemonderosis distribution of iron in various organs in eaperimental obstruction jaundice*. — Med. Soc. 12, March 20-1936.
- *Chemical studies on hemoriderosis, effect of bile on storage of iron in various organs*. — Med. Soc. 12, March 20-1936.